

# **Laktulose pusteprobe som diagnostisk verktøy ved irritabel tarmsyndrom**

Av:

**Marit Wilschow**

Det medisinske fakultet, Universitet i Oslo

Kull V-04

Veileder:

**Jørgen Jahnsen**

Avdeling for fordøyelsessykdommer, Oslo universitetssykehus, Aker

## **Sammendrag**

**Bakgrunn:** Patologisk laktulose pusteprobe er påvist hos pasienter med irritabel tarmsyndrom. Det finnes ingen generelt aksepterte kriterier for tolkning av laktulose pusteprobe, og det er få studier som beskriver utfallet av pusteproven i normalbefolkningen.

**Materiale og metode:** Vi sammenlignet 21 pasienter som oppfylte Roma II-kriteriene for irritabel tarmsyndrom med 25 friske kontrollpersoner. Laktulose pusteprobe ble utført med 10 gram laktulose, og patologisk pusteprobe ble definert som en stigning > 20 ppm innen 90 minutter for enten hydrogen, metan eller summen av hydrogen og metan. Resultatene av pusteprobene ble analysert for å finne det best egnede måletidspunkt for å skille pasienter fra friske. Symptomer før, under og etter pusteproven ble registrert med spørreskjema.

**Resultater:** 24 % av pasientene og 44 % av kontrollpersonene hadde patologisk pusteprobe for hydrogen alene, mens for summen av hydrogen og metan hadde 29 % av pasientene og 44 % av kontrollene patologisk pusteprobe ( $p=ns$ ). På ingen av måletidspunktene fant vi forskjell mellom pasienter og kontroller. Flere pasienter enn kontrollpersoner anga symptomer i forbindelse med pusteproven ( $p<0.05$ ), men det var ingen klar sammenheng med utfall av pusteproven.

**Fortolkning:** Vår studie viser at laktulose pusteprobe ikke har verdi som diagnostisk test for irritabel tarmsyndrom.

## **Abstract**

**Objective:** Abnormal lactulose breath test has been found in patients with irritable bowel syndrome. However, there are no generally acknowledged criteria for interpretation of lactulose breath test, and little data describing the outcome of this test in the normal population.

**Material and methods:** We compared a group of patients with irritable bowel syndrome (n=21) meeting the Rome II criteria with a group of healthy controls (n=25). Lactulose breath test was performed using a 10 g lactulose challenge, and an abnormal test was defined as a rise >20 ppm within 90 min of either hydrogen, methane or hydrogen and methane combined. The results were analyzed to find the most useful time point to differentiate patients from controls. A questionnaire was used prior to, during and after the test to assess symptoms.

**Results:** Twenty-four percent of patients and 44% of controls had an abnormal breath test using hydrogen only, while with hydrogen and methane combined 29% of patients and 44% of controls had abnormal tests (p=ns). There was no time point that was eligible to differentiate patients from controls. More patients than controls reported of symptoms in relation to the test (p<0,05), but there was no clear relation between outcome of the test and symptom report.

**Interpretation:** Our study shows no value of lactulose breath test in diagnosing irritable bowel syndrome.

## **Innledning**

Irritabel tarmsyndrom er en vanlig kronisk lidelse som kjennetegnes av smerter og/eller ubehag i magen i sammenheng med endret avføringsmønster. Prevalensen i industrialiserte land er 6-20 % av den voksne befolkningen, og syndromet rammer flest kvinner (1). Patogenesen er ikke kjent, men endret tarmmotilitet, endret visceral sensitivitet og psykososiale faktorer antas å være av betydning (2, 3). Irritabel tarmsyndrom diagnostiseres ut i fra symptombaserte kriterier (Roma-kriteriene), og det finnes ingen generelt aksepterte objektive diagnostiske metoder (4). Laktulose pusteprobe benyttes til å påvise bakteriell overvekst i tynntarm. Tidligere studier har antydnet en sammenheng mellom patologisk laktulose pusteprobe og irritabel tarmsyndrom (5-7). Dette har av noen forfattere blitt tolket som at bakteriell overvekst i tynntarmen kan ha patofysiologisk betydning ved irritabel tarmsyndrom (5, 6, 8). Det foreligger sparsomme opplysninger om funn ved laktulose pusteprobe i normalbefolkningen, og det finnes ingen standardiserte og generelt aksepterte kriterier for tolkning av laktulose pusteprobe (9, 10). Hensikten med denne studien var å vurdere den diagnostiske verdien av laktulose pusteprobe ved irritabel tarmsyndrom.

## **Metode**

### *Deltakere*

Pasientene ble rekruttert fortløpende fra pasienter med symptomer på irritabel tarmsyndrom som var henvist til spesialist i fordøyelsessykdommer ved medisinsk poliklinikk, Helgelandssykehuset Mosjøen. Pasientene måtte oppfylle Roma II-kriteriene (ramme 1). Kontrollgruppen besto av friske forsøkspersoner med samme kjønns- og aldersfordeling som pasientpopulasjonen, og ble i det vesentlige rekruttert fra sykehuspersonale. Demografiske data for gruppene er vist i tabell 1. Deltagere ble ekskludert hvis de hadde gjennomgått behandling med antibiotika de siste fem ukene, brukte medikamenter som påvirker tarmmotilitet, hadde gjennomgått operasjoner på magesekk eller tarm, eller hadde andre fordøyelsessykdommer som cøliaki eller inflammatorisk tarmsykdom.

Alle deltakerne gav skriftlig samtykke til deltakelse i studien i forkant av undersøkelsen. Det ble ikke gitt noen form for økonomisk kompensasjon. Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge (REK 1) og personvernombudet.

### *Laktulose pustep prøve*

Deltakerne fikk i forkant av pustetesten skriftlig og muntlig informasjon om studiens hensikt, forberedelser til og gjennomføring av testen, samt om mulige ubehag som kunne oppstå. Forberedelsene innebar å unngå fiberrik mat de to siste døgnene før undersøkelsen, samt å faste og ikke røyke minst 12 timer forut for undersøkelsen. De skulle ikke sove eller utøve nevneverdig fysisk aktivitet siste timen før undersøkelsen.

Etter å ha avgitt en fastende pustep prøve inntok forsøkspersonene ti gram laktulose (Duphalac, Solvay Pharma AS) og 250ml vann. Deretter ble det tatt ny pustep prøve hvert 30. minutt i til sammen 240 minutter. Utåndingsprøvene ble tatt ved hjelp av en prøvepakke (AlveoSampler™Only) for å sikre at utåndingsprøven bestod av alveolær luft. Prøvene ble analysert på gasskromatografen QuinTron S C MicroLyzer (QT00130-M) (Quintron Instrument Company) umiddelbart etter avgitt prøve. Gasskromatografen målte metan, hydrogen og karbondioksid, sistnevnte for å korrigere for eventuell mangelfull utåndingsteknikk eller forurensing med romluft. Verdiene ble oppgitt i parts per million (ppm). Det ble gitt instruks om ikke å spise, drikke, røyke, sove eller være uttalt fysisk aktiv mens testingen foregikk. Resultatene av pustep prøvene ble vurdert og beskrevet av gastroenterolog som var blindet for testpersonens status.

Kriterier for patologisk test ble definert som en stigning  $> 20$  ppm (over fastende verdi eller over laveste nivå dersom fall etter fastende verdi) innen 90 minutter for enten hydrogen, metan eller summen av hydrogen og metan. Det ble også registrert om kurven var topuklet, det vil si en tidlig stigning over 12 ppm over fastende verdi, etterfulgt av en liten reduksjon før en ny, mye større stigning (6, 11). Forhøyet fastende hydrogenproduksjon ble definert som over 10 ppm, og det ble også registrert hvorvidt verdien var mellom 10-20 ppm eller  $>20$  ppm. Verdier over 7 ppm metan ble regnet som forhøyet fastende metanproduksjon (11). Resultatene av pustep prøvene ble også analysert for å finne hvilket målepunkt som er best egnet for å skille pasienter fra friske.

### *Symptomregistrering*

I forkant av testen ble deltakerne spurt om mageplager den siste måneden i henhold til et registreringsskjema modifisert etter Farup og medarbeidere (12). De ble bedt om å angi graden av forstoppelse, løs mage/diaré, smerte/ubehag, romling/uro og luftplager. Det var fire alvorlighetsgrader (ingen, mild, moderat og alvorlig), og betydningen av

de ulike alvorlighetsgradene ble forklart skriftlig og muntlig. Individuer som oppgav å ha perioder med løs mage eller forstoppelse ble videre bedt om å angi antall avføringer per dag og/eller antall avføringer per uke i dårlige perioder. Symptomverdi ble kalkulert ved å multiplisere verdien for alvorlighetsgrad (0-4) med en verdi for hvert symptom. Symptomverdiene ble summert til en total pretestsymptomverdi.

Etter avsluttet laktulose pusteprobe fikk forsøkspersonene med seg et symptomregistreringsskjema som de skulle fylle ut dagen etterpå og returnere per post. Det skulle angi om de hadde hatt plager etter testen, og om de liknet mageplagene de opplevde til vanlig. Videre skulle de spesifisere plagene innenfor samme kategorier og alvorlighetsgrader som ble brukt før pusteprøven. For hver symptomkategori skulle de også angi når plagene eventuelt hadde startet (under testen, 0-2t, 2-4t, 4-8 t eller mer enn åtte timer etter testen) og hvor lenge de eventuelt varte (0-2 t, 2-4t, 4-8t eller mer enn åtte timer). Symptomverdien ble kalkulert på samme måte som for pretestsymptomverdien, men inkluderte også en verdi for varighet (1-4) (13).

### *Statistikk*

Det sentrale i studien er å teste nullhypotesen om at andelen patologiske pusteprøver er den samme hos pasienter med irritabel tarmsyndrom og friske personer. Beregning av antall deltakere i hver gruppe ble gjort ut i fra styrke på 80 % og signifikansnivå ( $p < 0,05$ ). Ut i fra eksisterende litteratur ønsket vi å kunne finne en forskjell på 0,30 (0,70 vs 0,40). Dette gav en gruppestørrelse på 43 deltakere. Studien ble gjort som prosjektoppgave for medisinstudent, og av praktiske hensyn ble inklusjonen av deltakere stoppet på gruppestørrelser på henholdsvis 21 og 25 deltakere.

Mann-Whitney U-test ble brukt for å analysere data for hvert målepunkt under pusteprøven. Receiver operating characteristic (ROC) kurver ble benyttet for å vurdere om det var målepunkter som skilte pasienter fra kontroller. Symptomrapportering ble analysert med Mann-Whitney U-test and Wilcoxon Signed Rank test. Statistisk signifikansnivå var  $p < 0,05$ . Statistiske kalkulasjoner ble gjort med SPSS version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## **Resultater**

### *Laktulose pusteprobe*

Alle deltakerne gjennomførte pusteprøven og alle returnerte utfylte symptomregistreringsskjema. Fem pasienter med irritabel tarmsyndrom (24 %) og

elleve kontroller (44 %) hadde patologisk pusteprobe etter kriteriet med stigning i hydrogen >20 ppm innen 90 minutter ( $p=ns$ ). Testens sensitivitet var 24 %, spesifisitet 56 %, positiv prediktiv verdi 31 %, og negativ prediktiv verdi 47 %. Det var ingen patologiske pusteproker ut i fra en stigning i metan alene. Summen av hydrogen og metan gav ytterligere én patologisk pusteprobe blant pasientene (29 %), men ingen forskjell hos kontrollgruppen. Ingen pasienter, men en kontroll hadde topuklet kurve. Åtte pasienter hadde forhøyede fastende verdier av hydrogen, fire av dem hadde nivåer mellom 10 og 20 ppm, og fire hadde nivåer > 20 ppm. Syv kontroller hadde forhøyede fastende verdier av hydrogen, fire av disse hadde nivåer mellom 10 og 20 ppm, og tre hadde nivåer > 20 ppm. Fire pasienter og ti kontroller hadde forhøyede fastende verdier av metan.

Kurvene for utskilling av hydrogen over tid var meget like for de to gruppene (fig 1). ROC kurver beregnet for alle målepunktene i prøvetidsrommet (0-240 minutter) viste at ingen av punktene er egnet til å skille pasienter med irritabel tarmsyndrom fra kontrollpersoner (fig 2).

### *Symptomer*

Pasientene rapporterte om signifikant mer mageplager den siste måneden før pusteproven for alle symptomer (smerte/ubehag, luftplager og løs mage/diaré alle  $p<0,001$ , romling/uro  $p=0,002$ , forstoppelse  $p=0,025$ ). Femten pasienter (71 %) oppgav at plagene de opplevde etter pusteproven liknet mageplagene de hadde til vanlig. Flere pasienter enn kontroller rapporterte om posttestsymptomer, med signifikant forskjell for smerte/ubehag ( $p=0,005$ ) og total symptomverdi ( $p=0,029$ ) (fig 3). Det var ingen klar sammenheng mellom utfall av pusteprobe og symptomrapportering for verken pasienter eller kontroller.

### **Diskusjon**

Denne studien viser at laktulose pusteprobe ikke skiller mellom pasienter som oppfyller Roma II-kriteriene for irritabel tarmsyndrom og friske kontroller, og at laktulose pusteprobe er uten diagnostisk verdi ved irritabel tarmsyndrom.

Disse resultatene står i kontrast til resultater publisert av Pimentel og medarbeidere, som fant patologisk laktulose pusteprobe hos 78-84 % av pasienter og 20 % av kontroller ved bruk av kriteriet stigning i hydrogen >20 ppm innen 90 minutter (5, 6). Vår studie er liten, men resultatene er tydelige og støttes av at nyere

studier hvor man har funnet at 35-51 % av pasienter og 45-71 % av kontroller har patologisk laktulose pusteprobe ut i fra samme kriterier som oss (14, 15).

Av alle deltakerne var det bare en kontroll (4 % av kontrollgruppen) som hadde topuklet kurve. Andre grupper har funnet at 14-15 % av pasienter og 20-26 % av kontroller har topuklede hydrogenkurver (14, 15). Dette kan kanskje forklares ut i fra måleintervallene vi har brukt i vår studie (30 minutter i stedet for 15 eller 20 minutter), som kan ha ført til at topuklede kurver skjules i en tilsynelatende jevn stigning.

Vi fant at mange deltakere, både pasienter og kontroller, hadde forhøyet fastende produksjon av hydrogen. Ifølge litteraturen er fastende hydrogenverdier vanligvis mindre enn 10 ppm, men variasjoner forekommer. En forhøyet fastende verdi kan tolkes som bakteriell overvekst i tynntarm, men sees også ved forstoppelse, ved for kort fasteperiode eller inntak av fiberrik mat dagen før pusteproven (9, 11). QuinTron antyder at verdier > 20 ppm kan tyde på bakteriell overvekst, og at verdier mellom 10 og 20 ppm peker i retning av ufullstendig forberedelse til pusteproven (11). Det anses som tilstrekkelig å faste i 12 timer før pusteproven (11), og dette er brukt som en del av forberedelse i flere studier (13, 15). En del studier opererer imidlertid med minimum åtte timers faste (6, 14). Alle deltakerne med forhøyede fastende verdier ble nøye utspurt om hvordan de hadde forberedt seg til pusteproven. Ingen erkjente å ha fastet mindre enn 12 timer, og bare to deltakere innrømte å ha spist noe fiberrik mat dagen i forveien. Det er usikkert hvordan disse resultatene bør tolkes, men det virker lite sannsynlig at så mange kontroller skulle ha bakteriell overvekst i tynntarmen uten å ha symptomer på dette. En mulig forklaring kan være at anbefalte retningslinjer for forberedelser er mangelfulle, slik at fiber er tilstede i tykktarmen ved starten av testen. Kanskje vil en lengre fasteperiode og/eller å unngå fiberrik mat i flere dager i forkant være tilstrekkelig. Eventuelt kan det være at normalverdiene er underestimert, og at normale fastende verdier av hydrogen burde være < 20 ppm.

Fire pasienter og ti kontroller hadde forhøyede fastende verdier av metan, og de fleste av dem fortsatt å skille ut omtrent like mye metan gjennom hele testen. Lite er kjent om hvordan metanpositive laktulose pusteprover skal tolkes, hvilke kriterier for patologisk prøve som bør anvendes eller hvordan metanutskilling påvirker utskillingen av hydrogen. QuinTron antyder at fastende verdier < 7 ppm er normalt (11). Andre definerer deltakere med metanverdier > 1 ppm på ethvert tidspunkt i løpet av pusteproven som metanproduserende, og ekskluderer disse deltakerne fra analyser



på hydrogenutskilling (15). En tredje definisjon for patologisk test er en stigning i metan >20 ppm innen 90 minutter (17). Det er vist at metanproduserende individer ikke skiller ut like mye hydrogen som ikke-metanproduserende individer gjør (18). Likevel forblir betydningen av metanproduksjon ukjent, og det aktualiserer et generelt problem med mangel på bredt aksepterte og vitenskapelig baserte kriterier for patologisk laktulose pusteprobe når det gjelder både hydrogen og metan. Tilsvarende er det ingen standardisert metodologi for laktulose pusteprobe.

Pasientene opplevde mer plager etter testen enn kontrollene gjorde, og et flertall mente at pusteproven reproduserte plager lik dem de vanligvis hadde. Symptomverdien sto ikke i klar sammenheng med utfallet av pusteproven. Morken og medarbeidere fant tilsvarende resultater i et forsøk der de benyttet laktulose pusteprobe på en populasjon med postinfeksiøs irritabel tarmsyndrom, og det ble antydning at pasienter med postinfeksiøs irritabel tarmsyndrom kan lide av en form for karbohydratintoleranse (13). I vår studie oppsto 33 % av plagene under pusteproven. Romling/uro og luftplager var de mest fremstående symptomene, tett fulgt av smerte/ubehag og løs mage/diaré. Det presiseres imidlertid at også mange kontroller rapporterte om plager etter pusteproven, og det er velkjent at laktulose pusteprobe kan medføre noe plager. Grunnen til at flere pasienter rapporterte om symptomer kan være at pasienter med irritabel tarmsyndrom legger mer merke til mageplager, og at de har en lavere terskel for å oppleve ubehag. Dette støttes av en studie av Dorn og medarbeidere som viser at pasienter med irritabel tarmsyndrom har lavere terskel for å rapportere smerte enn det kontroller har. De fant at dette skyldes en større psykologisk tendens til å rapportere smerte, og ikke økt nevrosensorisk sensitivitet (19).

Vi konkluderer med ingen av de foreslåtte kriteriene for patologisk laktulose pusteprobe skilte mellom pasienter som oppfyller Roma II-kriteriene for irritabel tarm syndrom og friske kontroller i vår studie. Videre mangler det standardisert og validert metodologi for laktulose pusteprobe, og det finnes ikke generelt aksepterte kriterier for hva som regnes som patologisk pusteprobe.

## **Litteraturliste**

1. Olden KW. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1701-14. Review.
2. Cash BD, Chey WD. Irritable bowel syndrome - an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jun 15;19(12):1235-45. Review.
3. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *Intern Med J*. 2006 November ; 36(11): 724–728.
4. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999 Sep;45 Suppl 2:II43-7.
5. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):412-9.
6. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3503-6.
7. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Jun 1;21(11):1391-5.
8. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-8.
9. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006 Mar;55(3):297-303.
10. Vanner S. The lactulose breath test for diagnosing SIBO in IBS patients: Another nail in the coffin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:964-965.
11. Hamilton LH. Breath tests and gastroenterology, 2nd Ed. Milwaukee, WI: QuinTron Instrument Company, 1998.
12. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:645-9.

13. Morken MH, Nysaeter G, Strand EA et al. Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following *Giardia lamblia* infection. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(2):141-5.
14. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:802-808.
15. Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:958-963.
16. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H<sub>2</sub> breath test: comparison with 14C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jul;100(7):1566-70.
17. Pimentel M, Mayer AG, Park S et al. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci.* 2003 Jan;48(1):86-92.
18. Strocchi A, Levitt MD. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical role of hydrogen tension and methanogenesis. *J Clin Invest* 1992;89:1304-1311.
19. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI et al. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut* 2007 Sep;56(9):1202-9.

### **Ramme 1. Roma II-kriteriene**

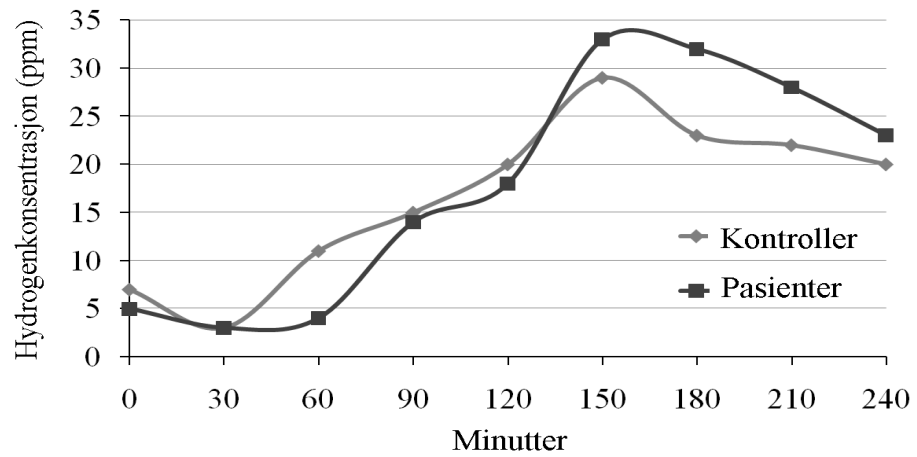
Til sammen, i minst 12 uker (ikke nødvendigvis påfølgende) de siste 12 månedene hatt smerter eller ubehag i magen, som har minst to av tre kjennetegn:

- Lindring ved defekasjon og/eller
- Assosiert med endring i avføringsfrekvens og/eller
- Assosiert med endring i avføringens form (utseende)

**Tabell 1. Demografi for pasient- og kontrollgruppe.**

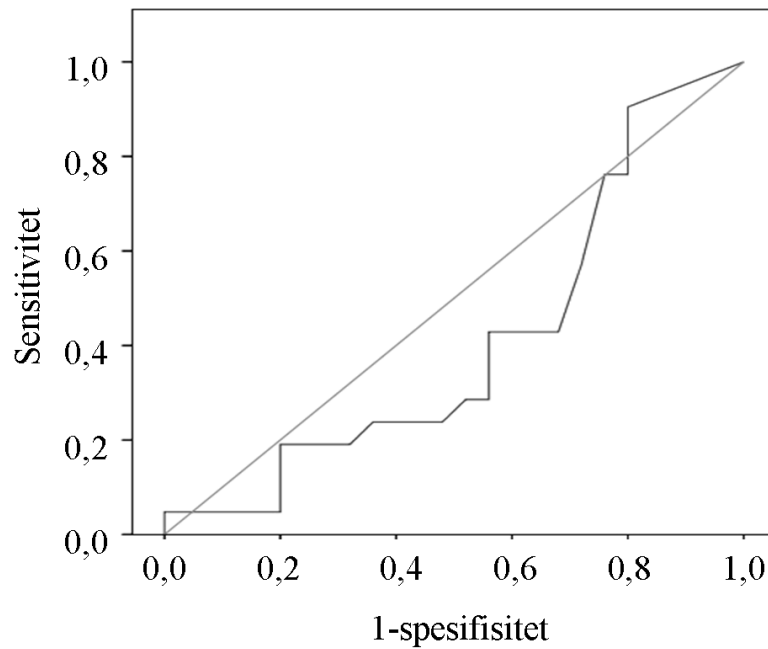
	Pasientgruppe (n=21)	Kontrollgruppe (n=25)
Gjennomsnittsalder (år) (SD)	43,8 ( $\pm$ 13,6)	40,5 ( $\pm$ 12,0)
Kvinner	14	19
Menn	7	6

**Figur 1**



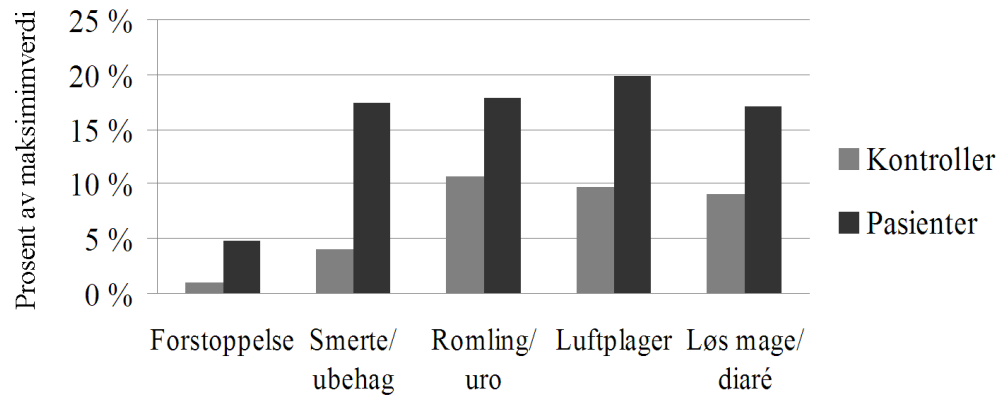
Kurvene viser medianverdi av hydrogenmålinger for hvert av måletidspunktene i pusteprøven. Det er ingen signifikant forskjell mellom pasienter og kontroller.

**Figur 2**



ROC kurven viser at hydrogenkonsentrasjonen målt etter 60 minutter ikke er egnet for å skille pasienter fra friske kontroller. Ingen måletidspunkter viste seg å være brukbare. Diagonalen referer til en test uten diagnostisk verdi.

**Figur 3**



Posttest symptomverdier basert på kombinasjonen av varighet og alvorlighetsgrad av symptomer. Flere pasienter enn kontroller rapporterte om symptomer i forbindelse med pustepøven ( $p < 0,05$ ), men det var ingen klar sammenheng mellom utfall av pustepøven og symptomrapportering.